



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 49 717 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 49 717.9  
㉔ Anmeldetag: 31. 10. 97  
㉕ Offenlegungstag: 6. 5. 99

㉖ Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 07 D 319/06**  
C 07 D 309/12  
C 07 D 307/33  
C 07 D 407/12  
C 07 F 7/18  
// C 07 D 493/04

DE 197 49 717 A 1

㉗ Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

㉘ Erfinder:  
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,  
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,  
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540  
Hohen Neuendorf, DE; Schirner, Michael, Dr., 13156  
Berlin, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ㉙ Neue C1-C6-Bausteine zur Totalsynthese neuer Epothilon-Derivate sowie Verfahren zur Herstellung dieser Bausteine
- ㉚ Neue C1-C6-Bausteine zur Totalsynthese von Epothilon und Epothilon-Derivaten sowie Verfahren zur Herstellung dieser Bausteine ausgehend von Pantolacton oder Malonsäuredialkylestern.

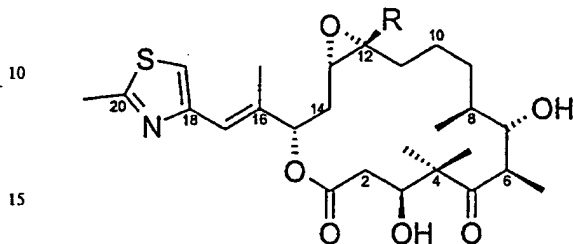
BEST AVAILABLE COPY

DE 197 49 717 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, d. h. C1-C6-Epothilon-Bausteine zur Totalsynthese von Epothilon und Epothilon-Derivaten sowie Verfahren zur Herstellung dieser Bausteine.

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)

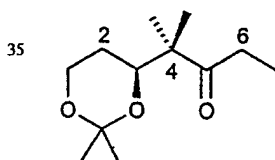


Epothilon A (R = H), Epothilon B (R = CH<sub>3</sub>)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673 beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und der im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumormoleküle sowie der gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften (Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit) erscheint diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie malignen Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung, eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder Erhöhung der Wirkstärke erfolgen.

Es ist bekannt, daß die Verbindung der folgenden Formel

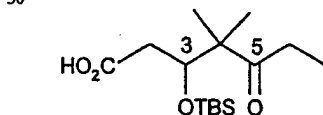


zur Synthese des C1-C6-Fragmentes (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et al., Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482; Schinzer et al., Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544).

Diese Synthese besitzt den Nachteil, daß die Gesamtausbeute mit 10,5% sehr niedrig, die notwendige Einführung der Chiralität an C-Atom 3 die Synthese eines teuren, chemisch instabilen, in äquimolaren Mengen einzusetzenden und nicht wiedergewinnbaren chiralen Hilfsstoffes erfordert und die damit erzielte optische Induktion mit ca. 80%ee unvollständig ist.

Für eine industriell verwertbare Synthese sind jedoch hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit notwendig.

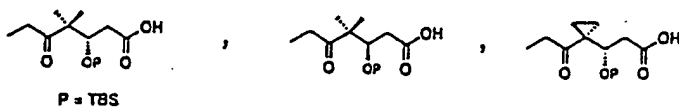
In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 wird die Synthese eines (C1-C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten verwendet werden kann,



(TBS = tert-Butyldimethylsilyl) von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Brown Reagenz Allylisopinocampheylboran (+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) gesteuert, das äquimolar in die Reaktion eingesetzt werden muß und nicht wiedergewinnbar ist.

Ebenso wird die Verwendung dieses Bausteins zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, zur Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls von Nicolaou et al. wird in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese beschrieben. Aus dieser Fundstelle gehen auch Epothilon B-Analoga hervor. Als C1-C6-Bausteine werden die nachstehenden Verbindungen eingesetzt:

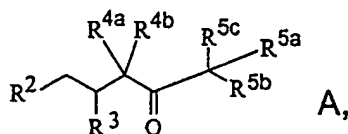


Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die hohe Ausbeuten ergibt, das gewünschte Produkt in hoher optischer Reinheit ergibt und ohne teure chirale Auxiliare auskommt.

Außerdem sollte die neue Synthese eine breitere Variation von Substituenten in diesem Baustein und somit letztendlich in den daraus herzustellenden Epothilonderivaten zulassen.

Es wurde gefunden, daß Synthesebausteine der allgemeinen Formel A



worin

$R^2$   $\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{2b}$ ,  $\text{COX}$ ,

$R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl,

$R^3$  Wasserstoff,  $\text{OR}^{3a}$ ,  $\text{X}$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^{3b}$ ,

$R^{3a}$  Wasserstoff oder gemeinsam mit  $R^{2a}$  eine  $-(\text{CH}_2)_n$ -Gruppe oder eine  $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ -Gruppe,

$R^{3b}$   $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, Aryl,

$\text{X}$  Halogen,

$n$  2 bis 4,

$R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  gleich oder verschieden sind und  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl, oder gemeinsam eine  $-(\text{CH}_2)_o$ -Gruppe,

$o$  3 bis 6,

$R^{6a}$  zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(\text{CH}_2)_m$ -Gruppe,

$m$  2 bis 5,

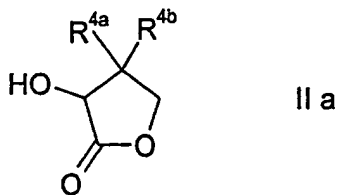
$R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(\text{CH}_2)_p$ -Gruppe,

$p$  2 bis 5,

$R^{5c}$  Wasserstoff,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen in  $R^2$  und  $R^3$  verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und  $R^2$  ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können, leicht aus

a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



worin

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  jeweils für eine Methylgruppe stehen oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



worin

$R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und

Alkyl unabhängig voneinander einen  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl-,  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -Cycloalkyl- oder  $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ -Alkylcycloalkylrest bedeuten,

als Ausgangsprodukt herstellen lassen.

Als Alkylgruppen  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ ),  $R^{3b}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  (alle  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ),  $R^{6a}$  und  $R^{6b}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ) sind gerad- oder

verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1 bis maximal 20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die beiden Alkylgruppen im Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII können aus der vorstehend genannten Gruppe ausgewählt sein; es kann sich aber bei der einen oder bei beiden Gruppen auch um einen C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-Cycloalkylrest, wie beispielsweise den Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- oder Cyclooctylrest oder um einen C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcycloalkylrest handeln.

Die Alkylgruppen R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen und C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die ein- bis dreifach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Die Alkylgruppen in R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5a</sup> und R<sup>5b</sup> können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 enthalten und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Als Alkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können ein- bis dreifach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-Alkyl, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Acyloxy-Gruppen.

Als Ether- und Acylreste zur Veretherung bzw. Veresterung freier Hydroxylgruppen kommen die dem Fachmann als derartige Schutzgruppen bekannten Reste in Betracht.

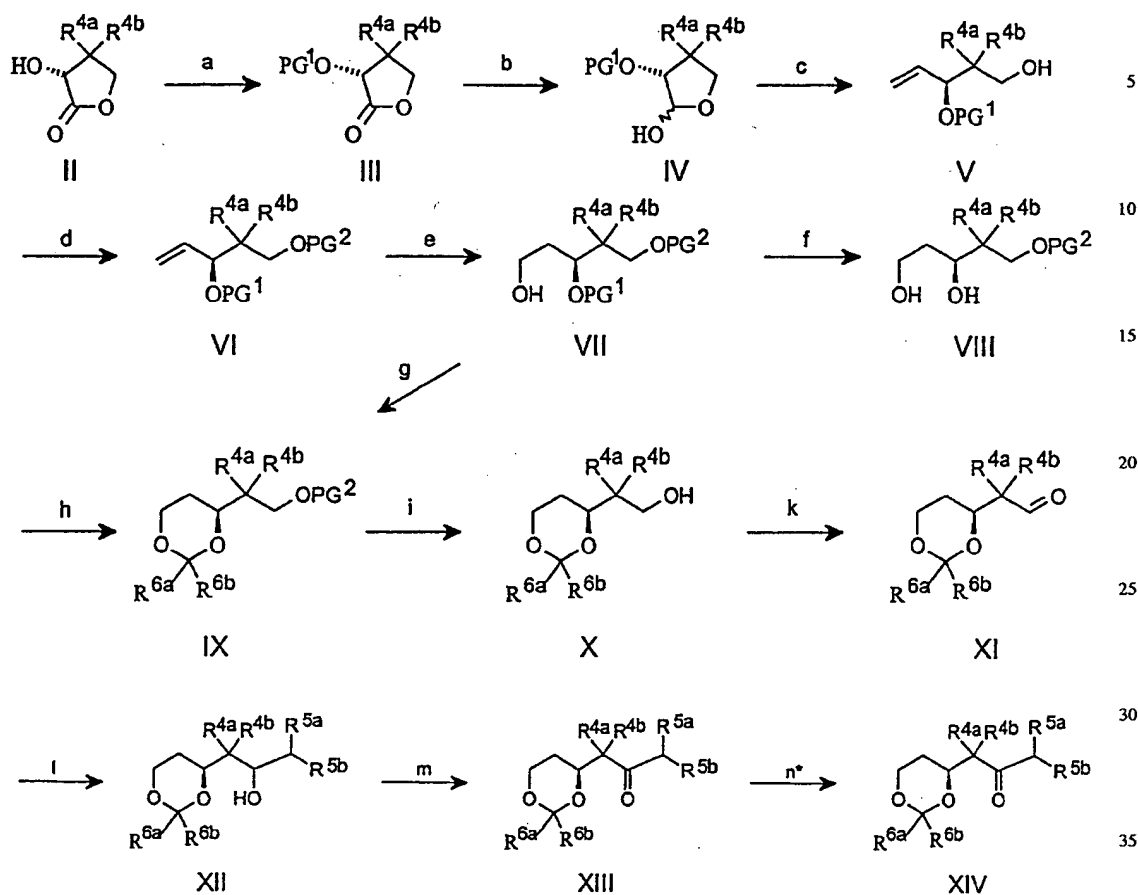
Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylthern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Die Synthese von Verbindungen, worin R<sup>3c</sup> Wasserstoff bedeutet und R<sup>4a</sup> und R<sup>4b</sup> jeweils für eine Methylgruppe stehen, wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu II bis XIV enantiomeren Verbindungen ent-II bis ent-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-II bis rac-XIV:

Schema 1



\*: nur, falls R<sup>5a</sup> oder R<sup>5b</sup> in XIII gleich Wasserstoff ist

#### Schritt a (II $\rightarrow$ III)

Die freie Hydroxygruppe des Pantolacons (II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>1</sup> kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, nämlich die oben unter den Ether- und Acylen genannten Reste, wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butylmethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

#### Schritt b (III $\rightarrow$ IV)

Das geschützte Lacton III wird zum Lactol IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

#### Schritt c (IV $\rightarrow$ V)

Das Lactol IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z. B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Homer-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z. B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z. B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan, als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

# DE 197 49 717 A 1

## Schritt d (V → VI)

Die freie Hydroxygruppe in V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>2</sup> kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

## Schritt e (VI → VII)

An die Doppelbindung in VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z. B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z. B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z. B. Natriumhydroxid.

## Schritt f (VI → VII)

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG<sup>1</sup> wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

## Schritt g (VII → IX)

Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R<sup>6a</sup>-CO-R<sup>6b</sup>, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R<sup>6a</sup>-C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>6b</sup>, R<sup>6a</sup>-C(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>6b</sup>, R<sup>6a</sup>-C(OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-R<sup>6b</sup>, worin jeweils R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> die oben in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z. B. Kupfer(II)sulfat.

## Schritt h (VIII → IX)

Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R<sup>6a</sup>-CO-R<sup>6b</sup>, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R<sup>6a</sup>-C(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>6b</sup>, R<sup>6a</sup>-C(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>6b</sup>, R<sup>6a</sup>-C(OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)-R<sup>6b</sup>, worin jeweils R<sup>6a</sup> und R<sup>6b</sup> die oben in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

## Schritt i (IX → X)

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG<sup>2</sup> wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetraäthylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäurepyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

## Schritt k (X → XI)

Die Oxidation des primären Alkohols in X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methylmorpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetraäthylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetraäthylammoniumperruthenat.

## Schritt l (XI → XII)

Die Umsetzung der Aldehyde XI zu Alkoholen der Formel XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-CHR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX,

# DE 197 49 717 A 1

worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste  $R^{5a}$  und  $R^{5b}$  jeweils die oben in der allgemeinen Formel A genannte Bedeutung aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

## Schritt m (XII $\rightarrow$ XIII)

5

Die Oxidation des sekundären Alkohols in XII zum Keton XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperthennat.

## Schritt n (XIII $\rightarrow$ XIV)

10

Für den Fall, daß  $R^{5a}$  in XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest  $R^{5a}$ , der die oben in der allgemeinen Formel A genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $X-R^{5a}$ , worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

15

Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ( $R^2=CO_2R^{2b}$  in der allgemeinen Formel A).

Die Synthese des Bausteins XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu V bis XXVII enantiomeren, Verbindungen ent-V bis ent-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-V bis rac-XXVII:

20

25

30

35

40

45

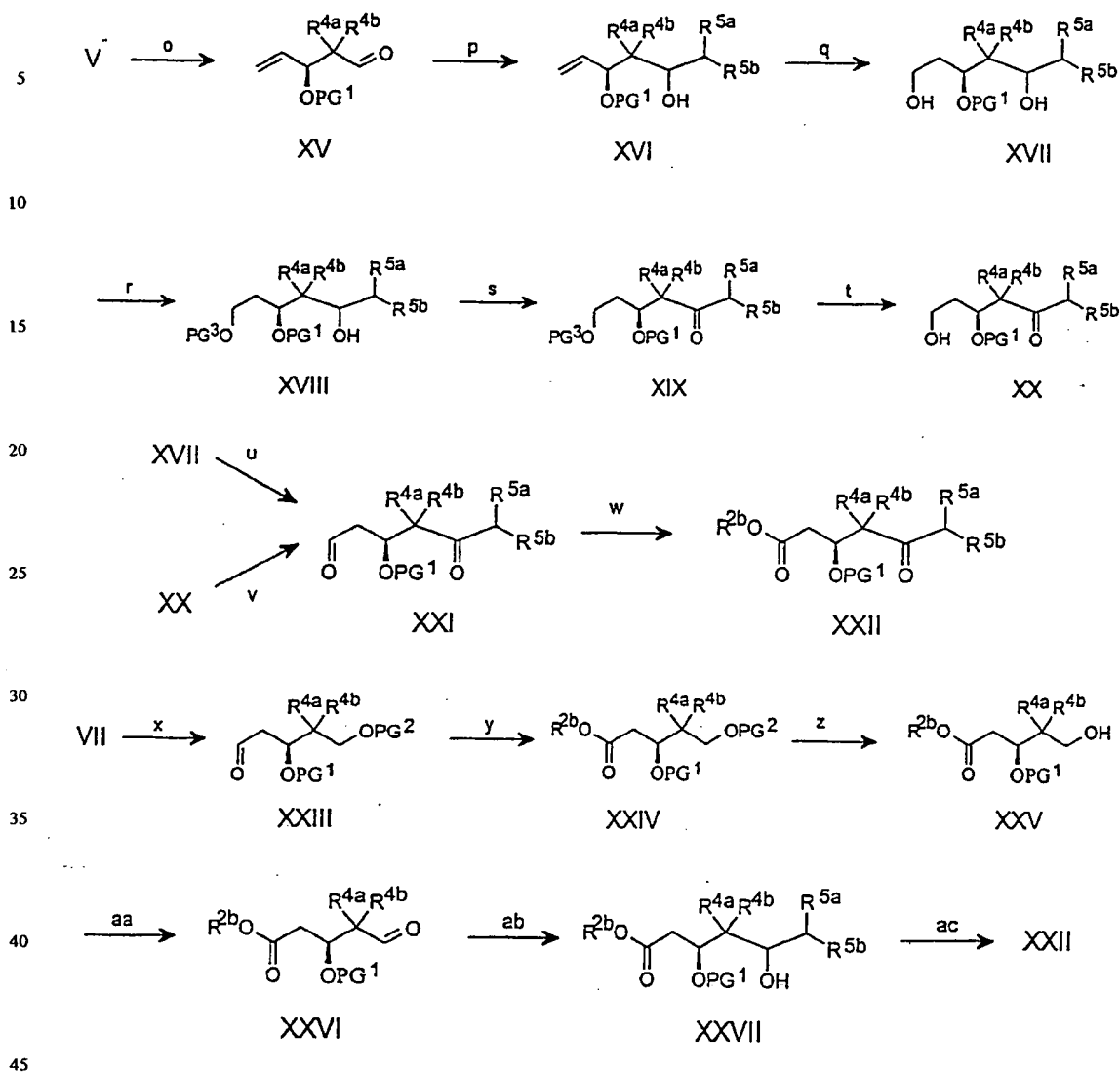
50

55

60

65

Schema 2



Schritt o (V → XV)

Die Oxidation des primären Alkohols in V zum Aldehyd XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p (XV → XVI)

Die Umsetzung der Aldehyde XV zu Alkoholen der Formel XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel  $M-CHR^{5a}R^{5b}$ , worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R<sup>5a</sup> und R<sup>5b</sup> jeweils die oben in der allgemeinen Formel A genannte Bedeutung aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q (XVI → XVII)

An die Doppelbindung in XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

Schritt r (XVII → XVIII)

Die freie Hydroxygruppe in XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>3</sup> kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxy-



# DE 197 49 717 A 1

ethyl-, Tetrahydropyran-yl-, Tetrahydrofuran-yl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z. B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

## Schritt s (XVIII → XIX)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in XVII zum Keton XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-perruthenat.

## Schritt t (XIX → XX)

Die Schutzgruppe PG<sup>3</sup> in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

## Schritt u (XVII → XXI)

Die Oxidation der Alkohole in XVII zum Ketoaldehyd XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-perruthenat sowie die Methode nach Swern.

## Schritt v (XX → XXI)

Die Oxidation des primären Alkohols in XX zum Ketoaldehyd XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-perruthenat.

## Schritt w (XXI → XXII)

Die Oxidation des Aldehydes in XXI zur Carbonsäure XXII (R<sup>2b</sup>=Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol in Gegenwart eines Chlorfängers wie z. B. 2-Methyl-2-buten.

Die Oxidation des Aldehydes in XXI zum Ester XXII, worin R<sup>2b</sup> die oben in der allgemeinen Formel A genannte Bedeutung hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol HO-R<sup>2b</sup> in einem inerten Lösungsmittel wie z. B. Dimethylformamid erfolgen.

## Schritt x (VII → XXIII)

Die Oxidation des primären Alkohols in VII zum Aldehyd XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-perruthenat sowie die Methode nach Swern.

## Schritt y (XXIII → XXIV)

Die Oxidation des Aldehyds XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

## Schritt z (XXIV → XXV)

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG<sup>2</sup> wird wie unter i) beschrieben gespalten.

## Schritt aa (XXV → XXVI)

Die Oxidation des primären Alkohols in XXV zum Aldehyd XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammonium-perruthenat sowie die Methode nach Swern.

# DE 197 49 717 A 1

## Schritt ab (XXVI → XXVII)

Die Umsetzung der Aldehyde XXVI zu Alkoholen der Formel XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

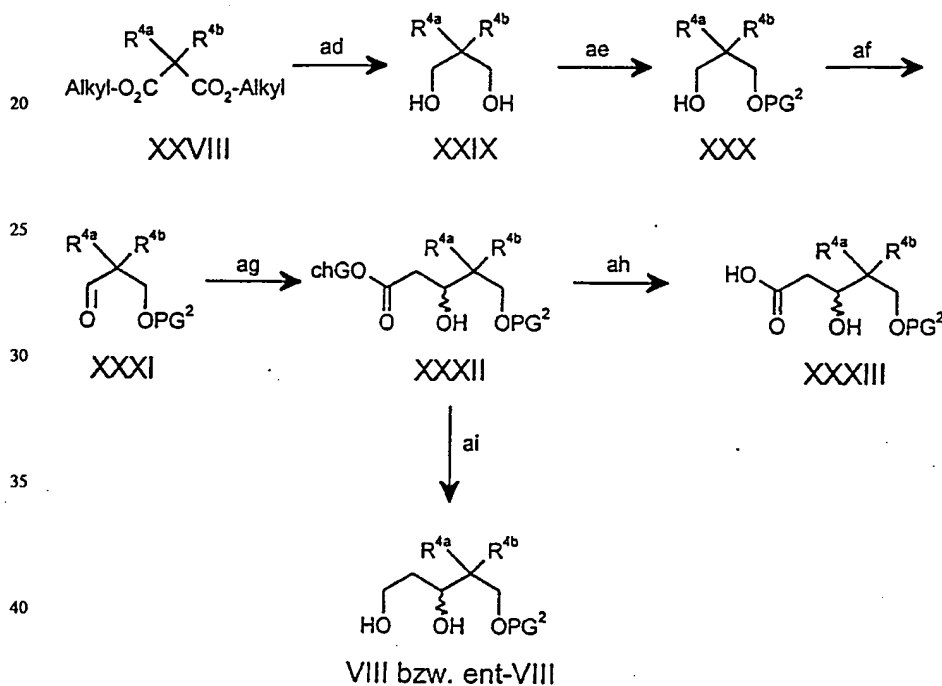
## Schritt ac (XXVII → XXII)

Die Oxidation des sekundären Alkohols in XXVII zum Keton XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methylmorpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumper-ruthenat.

Es wurde ferner gefunden, daß Verbindungen der Formel A, in der R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, aus wohlfeilen Malonsäureestern in effizienter Weise hergestellt werden können.

Diese Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

Schema 3



## Schritt ad (XXVIII → XXIX)

Entsprechend substituierte Malonsäureesterderivate XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z. B. Diisobutylaluminiumhydrid, komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid.

## Schritt ae (XXIX → XXX)

Eine freie Hydroxylgruppe in XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG<sup>2</sup> kommen die unter d) genannten Schutzgruppen in Frage. Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

## Schritt af (XXX → XXXI)

Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in XXX zum Aldehyd XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumper-ruthenat, die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

## Schritt ag (XXXI → XXXII)

Die Aldehyde XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure chGOC(O)CH<sub>3</sub>, worin chG eine chirale Hilfsgruppe be-

deutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen  $\text{chGOC(O)CH}_3$  werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares Diastereomerenmisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Als chirale Hilfsgruppen  $\text{chG-OH}$  eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenylcyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol. 5

#### Schritt ah (XXXII $\rightarrow$ XXXIII)

Die diastereomerenreinen Verbindungen XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente  $\text{chG-OH}$  in enantiomerenreine Verbindungen des Typs XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z. B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z. B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z. B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan. 10 15

#### Schritt ai (XXXII $\rightarrow$ VIII)

Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs VIII bzw. ent-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z. B. Diisobutylaluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z. B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage. Die Verbindungen VIII bzw. ent-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs XIII bzw. ent-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs XXXIII gemäß oben beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs XXII bzw. ent-XXII überführen. 20 25

Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe  $\text{chG}$  durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-VIII bzw. rac-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z. B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen. 25 30

Somit lassen sich gemäß vorliegender Erfindung Verbindungen der Formel A, in der  $\text{R}^{4a}=\text{R}^{4b}=\text{Methyl}$  ist, aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit  $>98\%ee$  herstellen. 30

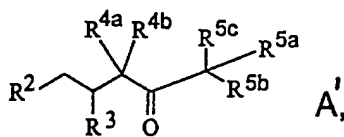
Des weiteren lassen sich gemäß vorliegender Erfindung Verbindungen der Formel A, in der  $\text{R}^{4a}$  und  $\text{R}^{4b}$  alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestem auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen. 35

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel A, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß 35

- a) ein Pantolacton der allgemeinen Formel IIa oder
- b) ein Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII

als Ausgangsprodukt verwendet wird. 40

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die neuen C1-C6-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel A'



worin 45

$\text{R}^2 \text{ CH}_2\text{OR}^{2a}, \text{CHO}, \text{CO}_2\text{R}^{2b}, \text{COX},$  50

$\text{R}^{2a}, \text{R}^{2b}$  Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl,

$\text{R}^3$  Wasserstoff,  $\text{OR}^{3a}, \text{X}, \text{OSO}_2\text{R}^{3b},$

$\text{R}^{3a}$  Wasserstoff oder gemeinsam mit  $\text{R}^{2a}$  eine  $-(\text{CH}_2)_n$ -Gruppe oder eine  $\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}$ -Gruppe, 55

$\text{R}^{3b}$   $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, Aryl,

X Halogen,

n 2 bis 4,

$\text{R}^{6a}, \text{R}^{6b}$  gleich oder verschieden sind und  $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl,  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -Aryl, oder gemeinsam eine  $-(\text{CH}_2)_o$ -Gruppe, 60

o 3 bis 6,

$\text{R}^{6a}$  zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

$\text{R}^{4a}, \text{R}^{4b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(\text{CH}_2)_m$ -Gruppe, 65

m 2 bis 5,

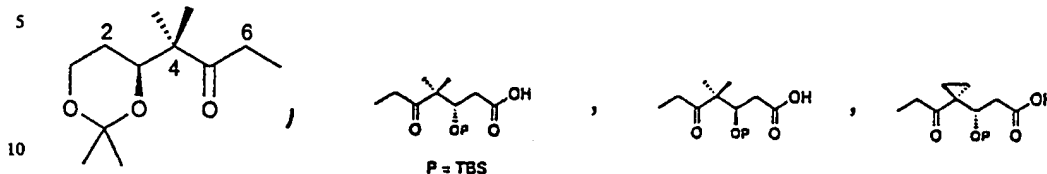
$\text{R}^{5a}, \text{R}^{5b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -Alkyl,  $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  $-(\text{CH}_2)_p$ -Gruppe,

p 2 bis 5,

$\text{R}^{5c}$  Wasserstoff,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R<sup>2</sup> ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können, ausgenommen der Verbindungen



Die gemäß vorliegender Erfindung hergestellten Bausteine der allgemeinen Formel A können analog zu beschriebenen, beispielsweise aus den auf der Seite 2 dieses Anmeldetextes (Schinzer et al.: Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544; Nicolaou et al.: Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170-172; Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960-7973; J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974-7991; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187) hervorgehenden, Methoden zur Synthese von Epothilon A und B sowie von im C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Abschnitt des Epothilongerüsts entsprechend modifizierten Epothilonderivaten verwendet werden. Mit den Verbindungen der allgemeinen Formel A wird somit die eingangs geforderte Variabilität der Substituenten erreicht.

So eignen sich die auf diesen Wegen erhaltenen Bausteine XIII, bzw. XXII (R<sup>2b</sup>=Wasserstoff), deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren, für die Aldolkondensation mit einem Epothilonbaustein, der an C-7 (Epothilon-Zählweise) eine Carbonylfunktion trägt, wie dies bei der oben genannten Totalsynthese von Epothilon A der Fall ist. Als Methode für die Aldolkondensation eignet sich unter anderem die unter n) beschriebene.

Die Bausteine XXII bzw. XXXIII, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignen sich darüber hinaus für die Veresterung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilon-Zählweise) eine Hydroxylfunktion trägt, wie dies bei der oben genannten Totalsynthese von Epothilon A der Fall ist.

Der Baustein VII, VIII, XVII bzw. XX, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignet sich darüber hinaus für die Veretherung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilon-Zählweise) eine Hydroxylfunktion oder eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Alkyl- oder Arylsulfonat trägt. Als Veretherungsmethode kommen die dem Fachmann bekannten Methoden in Frage. Bevorzugt ist die Veretherung unter Mitsunobu-Bedingungen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des Erfindungsgegenstandes, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

35

#### Beispiel 1

##### (3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1 l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

50

#### Beispiel 2

##### (2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm<sup>-1</sup>.

60

#### Beispiel 3

##### (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

65

Die Aufschlammung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in

# DE 197 49 717 A 1

n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat.

Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41–1,58 (4H), 1,63–1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42–1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12–5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

## Beispiel 4

### (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 3 dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34–1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,60–7,73 (4H) ppm.

## Beispiel 5

### (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44 g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18–1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90–4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31–7,50 (6H), 7,58–7,73 (4H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36–1,60 (4H), 1,62–1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62–3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30–7,48 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

## Beispiel 6

### (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56–1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78–3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,61–7,71 (4H) ppm.

## Beispiel 7

### Variante I

### 4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91–4,03 (2H), 7,31–7,48 (6H), 7,61–7,74 (4H) ppm.

# DE 197 49 717 A 1

## Variante II

320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 7; Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

## Variante III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

## Beispiel 8

### (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

## Beispiel 9

### (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

## Beispiel 10

### (4S)-4-(2-Methyl-3(RS)-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 321 mg (1,48 mmol, 31%) des unpolaren 3R- oder 3S-Epimeren der Titelverbindung, 542 mg (2,51 mmol, 52%) des polaren 3S- oder 3R-Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

## Beispiel 11

### (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H)

H), 3,97 (1 H), 4,05 (1 H) ppm.

#### Beispiel 12

##### (3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

5

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5 g Ethoxytetrahydropyran enthalten sind.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1 H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34–7,51 (6H), 7,63–7,73 (4H) ppm.

#### Beispiel 13

15

##### (4S)-4-((2RS)-3-Methyl-2-hydroxy-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 431 mg (2,13 mmol, 88%) eines chromatographisch trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

#### Beispiel 14

##### (4S)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

25

In Analogie zu Beispiel 11 werden 420 mg (2,08 mmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 388 mg (1,94 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,08 (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

30

#### Beispiel 15

##### (4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

35

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man insgesamt 244 mg (1,06 mmol, 44%) eines trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen sowie 191 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25–1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80–4,02 (4H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19–1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80–4,03 (3H) ppm.

#### Beispiel 16

45

##### (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 werden 230 mg (1,00 mmol) der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 185 mg (0,81 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48–1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

50

#### Beispiel 17

55

##### (4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

60

#### Beispiel 18

##### (4R)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

65

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 bis 14 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

# DE 197 49 717 A 1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,30–1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43 (3H), 1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

## Beispiel 19

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9, 12, 15 und 16 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22–1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48–1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

## Beispiel 20

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-[2-methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-[1,3]dioxan

Die Lösung von 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Benzol versetzt man mit 850 mg 2-Cyanobenzaldehyd, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und refluxiert 16 Stunden am Wasserabscheider unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit 0,5 ml Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,22 g (2,44 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,99 (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96–4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24–7,51 (5H), 7,51–7,74 (7H) ppm.

## Beispiel 21

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,22 g (2,44 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 593 mg (2,27 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

## Beispiel 22

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-oxo-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 570 mg (2,18 mmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 780 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## Beispiel 23

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-((3RS)-2-methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 780 mg (max. 2,18 mmol) des nach Beispiel 22 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 468 mg (1,62 mmol, 74%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,81–1,09 (9H), 1,22–1,43 (1H), 1,43–1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41–3,59 (1H), 3,89–4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54–7,78 (3H) ppm.

## Beispiel 24

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-3-oxo-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 463 mg (1,60 mmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420 mg (1,46 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64–7,72 (2H) ppm.

## Beispiel 25

(4S,2S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Benzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,2 g (2,53 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,93 (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H),



# DE 197 49 717 A 1

4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29–7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

## Beispiel 26

(4S,2S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

5

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,20 g (2,53 mmol) der nach Beispiel 25 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 518 mg (2,19 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,98 (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,62 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H), 5,51 (1H), 7,30–7,41 (3H), 7,41–7,51 (2H) ppm.

10

## Beispiel 27

(2S,4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

15

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 500 mg (2,12 mmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 715 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## Beispiel 28

(2S,4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

20

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 715 mg (max. 2,12 mmol) des nach Beispiel 27 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 440 mg (1,66 mmol, 79%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,80–1,10 (9H), 1,23–1,42 (1H), 1,42–1,70 (2H), 1,90–2,16 (1H), 2,92 (0,6 H), 3,07 (0,4H), 3,40–3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4H), 5,55 (0,6H), 7,28–7,40 (3H), 7,40–7,51 (2H) ppm.

25

## Beispiel 29

(2S,4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

30

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 435 mg (1,65 mmol) der nach Beispiel 28 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,56 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,28–7,49 (5H) ppm.

35

## Beispiel 30

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

40

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclohexanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,09 g (2,34 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97–1,10 (10H), 1,20–1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (1H), 3,81 (1H), 3,89 (1H), 3,99 (1H), 7,32–7,49 (6H), 7,60–7,74 (4H) ppm.

45

## Beispiel 31

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

50

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,09 g (2,34 mmol) der nach Beispiel 30 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 470 mg (2,06 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24–1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

55

## Beispiel 32

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

60

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 450 mg (1,97 mmol) der nach Beispiel 31 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 678 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

## Beispiel 33

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

65

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 678 mg (max 1,97 mmol) des nach Beispiel 32 dargestellten Rohproduktes um

## DE 197 49 717 A 1

und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 391 mg (1,54 mmol, 77%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,70–1,08 (9H), 1,23–1,98 (13H), 2,01–2,13 (1H), 3,37–3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80–4,06 (3,5H) ppm.

### Beispiel 34

#### (4S)-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 386 mg (1,51 mmol) der nach Beispiel 33 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 376 mg (1,48 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22–1,38 (3H), 1,40–1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92–4,07 (2H) ppm.

### Beispiel 35

#### (4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclopentanone um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 997 mg (2,20 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,84 (3H), 0,88 (3H), 0,99–1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50–1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80–3,98 (3H), 7,31–7,49 (6H), 7,61–7,73 (4H) ppm.

### Beispiel 36

#### (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 997 mg (2,20 mmol) der nach Beispiel 35 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 415 mg (1,94 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,90 (6H), 1,36 (1H), 1,53–2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

### Beispiel 37

#### (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 400 mg (1,87 mmol) der nach Beispiel 36 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 611 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

### Beispiel 38

#### (4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 611 mg (max. 1,87 mmol) der nach Beispiel 37 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 353 mg (1,46 mmol, 78%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0,71–1,09 (9H), 1,20–1,44 (2H), 1,44–1,78 (5H), 1,78–2,02 (5H), 3,32–3,44 (1H), 3,51–3,60 (1H), 3,76 (1H), 3,80–4,02 (2H) ppm.

### Beispiel 39

#### (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 348 mg (1,44 mmol) der nach Beispiel 38 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 332 mg (1,38 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50–2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88–3,99 (2H) ppm.

### Beispiel 40

#### 1,1-Cyclobutandimethanol

Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nach rühren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

# DE 197 49 717 A 1

## Beispiel 41

### 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 40 dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g tert. Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70–2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

## Beispiel 42

### 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanaldehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf –78°C und addiert 13 ml Dimethylsulf-oxid. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 41 dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzuge-  
getropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogen-  
carbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-  
lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel  
mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,70 s (1H), 3,83 s (2H), 2,20–2,30 m (2H), 1,85–2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

## Beispiel 43

### [1R-[1α(R\*,2β)]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und [1R-[1α(S\*),2β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobu- tyl]-3-hydroxypropanoat (B)

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei –78°C eine Lösung von 11,2 g (1R-trans)-2-Phenylcyclohexylacetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und läßt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 42 dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 1,5 Stunden bei –78°C nachrühren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78–3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15–7,30 (5H) ppm.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von B: δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68–3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18–7,30 m (5H) ppm.

## Beispiel 44

### (S)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man läßt 1,5 Stunden bei 0°C nachrühren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,05 (6H), 0,90 (9H), 1,55–1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85–3,95 (4H) ppm.

## Beispiel 45

### (S)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

370 mg (1,35 mmol) der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung werden in 10 ml Aceton gelöst. Man addiert eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.

# DE 197 49 717 A 1

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,03 (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,56–1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85–4,00 (3H) ppm.

## Beispiel 46

(R)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 700 mg (1,57 mmol) der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 250 mg (0,91 mmol, 58%) der Titelverbindung.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

## Beispiel 47

(R)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 250 mg (0,91 mmol) der nach Beispiel 46 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 228 mg (0,72 mmol, 60%) der Titelverbindung.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

## Beispiel 48

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 500 mg (1,12 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 190 mg (0,69 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

## Beispiel 49

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 190 mg (0,69 mmol) der nach Beispiel 48 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 171 mg (0,54 mmol, 79%) der Titelverbindung.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

## Beispiel 50

[1R-[1α(3S\*),2β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propanoat

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24–1,97 (19H), 2,15–2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09–7,27 (5H) ppm.

## Beispiel 51

(S)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]propansäure

420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 µl Wasser und läßt 5 Minuten nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) der nach Beispiel 50 dargestellten Verbindung in 5 ml Diethylether addiert. Man läßt 3 Stunden nachrühren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,01(6H), 0,90 (9H), 1,30–2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1 H), 3,98 (1 H), 4,45 (1 H) ppm.

Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 9 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 10 mit einer metallorganischen Verbindung wie z. B. XMgCHR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkoholgemisches analog zu Beispiel 11 in Verbindungen gemäß Anspruch 1 überführt werden.

Ersetzt man in Beispiel 40 das Ausgangsmaterial 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethyl-ester durch andere 2-substituierte- oder 2,2-disubstituierte Malonesterderivate, so lassen sich in Analogie zu den Beispielen 9, 10 und 40-51 beispielsweise folgende Verbindungen herstellen:

## DE 197 49 717 A 1

R4a	R4b	R5a	R5b
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	R4a	R4b	R5a	R5b
5	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
10	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
15	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
25	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
30	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

35 Beispiel 52

(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-en

40 In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 53

(3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en

45 In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 6,1 g (max. 23,3 mmol) des nach Beispiel 52 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) unpolares Isomer: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23–1,62 (6H), 1,62–1,88 (2H), 3,41–3,58 (2H), 3,88–4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.

50 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) polares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47–1,85 (7H), 3,39–3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Beispiel 54

55 (3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol und/oder (3S,5R)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol

60 In Analogie zu Beispiel 5 setzt man 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 53 dargestellten unpolaren Alkohols um und isoliert nach Aufarbeitung und 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36–1,64 (6H), 1,64–1,93 (4H), 3,41–3,55 (2H), 3,61–3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 55

65 (3S, 5R oder 5S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-ol

Die Lösung von 1,04 g (3,99 mmol) der nach Beispiel 54 dargestellten Verbindung in 20 ml wasserfreiem Pyridin ver-

# DE 197 49 717 A 1

setzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 476 µl Benzoylchlorid und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 785 mg (2,15 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie 352 mg Startmaterial.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,83 (6H), 1,04 (3H), 1,31 (1H), 1,38–1,58 (5H), 1,74–1,99 (3H), 2,12 (1H), 3,40 (1H), 3,52 (1H), 3,90–4,03 (2H), 4,28–4,56 (4H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

## Beispiel 56

### (3S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 780 mg (2,14 mmol) des nach Beispiel 55 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 641 mg (1,77 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,40–1,56 (4H), 1,65–1,87 (3H), 1,93 (1H), 2,59 (2H), 3,36 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,32 (1H), 4,45 (1H), 4,53 (1H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

## Beispiel 57

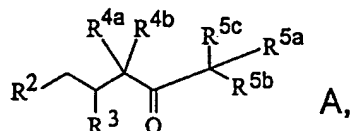
### (3S)-1 Hydroxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on

Die Lösung von 636 mg (1,75 mmol) der nach Beispiel 56 dargestellten Verbindung in 25 ml Methanol versetzt man mit 738 mg Kaliumcarbonat und rührt 2 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Dichlormethan, filtriert ab, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 311 mg (1,20 mmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,44–1,90 (10H), 2,00 (1H), 3,50–3,68 (2H), 3,74 (1H), 3,83–4,06 (2H), 4,79 (1H) ppm.

## Patentansprüche

### 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel A



worin

R<sup>2</sup> CH<sub>2</sub>OR<sup>2a</sup>, CHO, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, COX,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, Aryl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl,

R<sup>3</sup> Wasserstoff, OR<sup>3a</sup>, X, OSO<sub>2</sub>R<sup>3b</sup>,

R<sup>3a</sup> Wasserstoff oder gemeinsam mit R<sup>2a</sup> eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Gruppe oder eine CR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>-Gruppe,

R<sup>3b</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl,

X Halogen,

n 2 bis 4,

R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup> gleich oder verschieden sind und C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-Gruppe,

o 3 bis 6,

R<sup>6a</sup> zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Gruppe,

m 2 bis 5,

R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkyl, C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub>-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Gruppe,

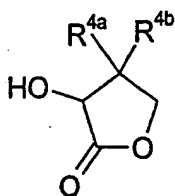
p 2 bis 5,

R<sup>5c</sup> Wasserstoff,

inschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie

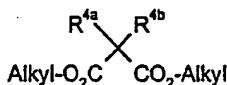
freie Hydroxylgruppen in R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R<sup>2</sup> ketalisiert, in einen Enoether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können, dadurch gekennzeichnet, daß

a) ein Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



II a

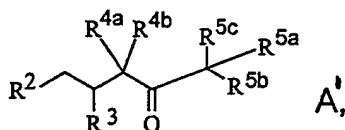
worin  
 $R^{4a}$  und  $R^{4b}$  jeweils eine Methylgruppe ist oder  
 b) ein Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



XXVIII

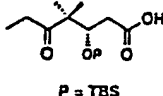
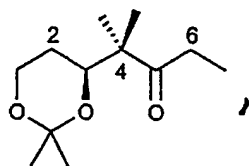
worin  
 $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und  
 Alkyl unabhängig voneinander einen  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_{10}$ -Cycloalkyl- oder  $C_4$ - $C_{20}$ -Alkylcycloalkylrest be-  
 deuten,  
 als Ausgangsprodukt verwendet wird.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel A'

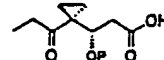
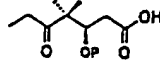


A'

worin  
 $R^2$   $CH_2OR^{2a}$ ,  $CHO$ ,  $CO_2R^{2b}$ ,  $COX$ ,  
 $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl, Aryl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl,  
 $R^3$  Wasserstoff,  $OR^{3a}$ ,  $X$ ,  $OSO_2R^{3b}$ ,  
 $R^{3a}$  Wasserstoff oder gemeinsam mit  $R^{2a}$  eine  $-(CH_2)_n$ -Gruppe oder eine  $CR^{6a}R^{6b}$ -Gruppe,  
 $R^{3b}$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Aryl,  
 $X$  Halogen,  
 $n$  2 bis 4,  
 $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$  gleich oder verschieden sind und  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_6$ - $C_{10}$ -Aryl, oder gemeinsam eine  $-(CH_2)_o$ -Gruppe,  
 $o$  3 bis 6,  
 $R^{6a}$  zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,  
 $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  
 $-(CH_2)_m$ -Gruppe,  
 $m$  2 bis 5,  
 $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkyl,  $C_7$ - $C_{20}$ -Aralkyl, oder gemeinsam eine  
 $-(CH_2)_p$ -Gruppe,  
 $p$  2 bis 5,  
 $R^{5c}$  Wasserstoff,  
 einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie  
 freie Hydroxylgruppen in  $R^2$  und  $R^3$  verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und  $R^2$  ketalisiert, in einen  
 Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,  
 ausgenommen der Verbindungen



P = TBS





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**